

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
PARIS

①1 N° de publication : **2 747 923**

(à n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction)

②1 N° d'enregistrement national : **96 05259**

⑤1 Int Cl<sup>8</sup> : **A 61 K 47/12** // (A 61 K 47/12, 31:55, 31:165) (A 61 K 47/12, 31:55, 31:22)

⑫

## DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 25.04.96.

③0 Priorité :

④3 Date de la mise à disposition du public de la demande : 31.10.97 Bulletin 97/44.

⑤6 Liste des documents cités dans le rapport de recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du présent fascicule.*

⑥0 Références à d'autres documents nationaux apparentés :

⑦1 Demandeur(s) : **LABORATOIRES CRINEX SOCIETE ANONYME — FR.**

⑦2 Inventeur(s) : **BESSE JEROME.**

⑦3 Titulaire(s) : .

⑦4 Mandataire : **CABINET HARLE ET PHELIP.**

⑤4 COMPOSITION CONTENANT UNE BENZODIAZEPINE ET UN AGENT ANTIPYRETIQUE, STABILISEE PAR L'ACIDE BENZOIQUE, UN DE SES SELS OU L'UN DE SES DERIVES.

⑤7 Composition contenant au moins un composé de la famille des benzodiazépines et un composé ayant une activité antipyrétique, caractérisée en ce que ladite composition est stabilisée par de l'acide benzoïque, l'un de ses sels et/ou l'un de ses dérivés.

Cette composition peut être utilisée pour traiter les convulsions chez le nourrisson.

FR 2 747 923 - A1



La présente invention est relative à une composition contenant un composé de la famille des benzodiazépines et un composé ayant une activité antipyrétique, stabilisée par l'acide benzoïque, un de ses sels ou un de ses dérivés.

5 Les convulsions chez le nourrisson peuvent être traitées par l'administration conjointe d'un composé de la famille des diazépines et d'un composé ayant une activité antipyrétique. Néanmoins, les solutions décrites dans l'état de la technique contenant ces deux types de molécules se sont révélées  
10 instables au bout de quelques heures.

Il est donc nécessaire d'associer extemporanément les deux composés. Concrètement, la mère du nourrisson associe les deux molécules lors de la préparation du biberon.

Néanmoins, ce mode de préparation présente un grand  
15 nombre d'inconvénients d'ordre pratique, mais aussi d'ordre thérapeutique, la mère pouvant effectuer des erreurs de dosage de ces molécules, et confondre par exemple leurs dosages respectifs, d'autant que les biberons peuvent être préparés à un moment où la personne chargée du nourrisson n'exerce pas  
20 toutes ses capacités d'obtention, par exemple si le biberon est donné à l'enfant au cours de la nuit.

DENOEL et JAMINET (Pharmacie galénique, nouvelle édition, Tome VI, Presses Universitaires de Liège, (1974), pages 152 et 157) décrivent la solubilisation de benzodiazépines dans de  
25 l'acide benzoïque ou du benzoate sodique. Il s'agit simplement d'une solubilisation, et non d'une stabilisation. En outre ce document ne mentionne pas de co-solubilisation de benzodiazépines et d'un agent antipyrétique tel que le paracétamol.

30 On notera que des dérivés benzoïques, tels que l'acide para-hydroxy benzoïque, sont utilisés comme conservateurs. Il s'agit néanmoins d'une protection des compositions les contenant à l'encontre de contaminations microbiologiques, et non d'une stabilisation physico-chimique.

Le demandeur a montré qu'il est possible de stabiliser à long terme, c'est-à-dire pour des durées compatibles avec les impératifs commerciaux, des compositions contenant une molécule de la famille des benzodiazépines et un agent antipyrétique, à l'aide de l'acide benzoïque, de l'un de ses sels ou de l'un de ses dérivés.

La présente invention a donc pour objet une composition contenant au moins un composé de la famille des benzodiazépines et un composé présentant une activité antipyrétique caractérisée en ce que ladite composition est stabilisée par de l'acide benzoïque, par l'un de ses sels et/ou l'un de ses dérivés.

De manière avantageuse, une telle composition contient de 20 à 500 g/l, préférentiellement de 50 à 200 g/l et encore plus préférentiellement environ 100 g/l d'acide benzoïque, d'un de ses sels ou d'un de ses dérivés.

On entend par sel d'acide benzoïque, tout sel pharmaceutiquement acceptable, et en particulier le sel de sodium. On entend par dérivé de l'acide benzoïque, tout dérivé susceptible de présenter les mêmes effets quant à la stabilisation d'une composition contenant une association d'une benzodiazépine et d'un agent antipyrétique.

De manière avantageuse, la benzodiazépine contenue dans la composition est le diazépam ou le flunitrazépam, mais tout autre composé de la famille des benzodiazépines peut être utilisé, tel que le chlórdiazépoxide, ou son chlorhydrate, le clorazépat, le flurazépam, ou son chlorhydrate, ou encore le lorazépam, le chlormézanone, le clonazépam, le dropéridol, ou le citrate de fentanyl.

La composition peut contenir en particulier entre 10 mg/l et 1 g/l, préférentiellement entre 50 et 500 mg/l et encore plus préférentiellement environ 200 mg/l d'un composé de la famille des benzodiazépines.

L'agent antipyrétique est avantageusement l'acide acétylsalicylique, l'ibuprofène, ou le paracétamol, mais peut être aussi tout autre agent antipyrétique, tel que l'allopurinol, la carbamazépine, la colchicine, le  
5 fénoprophène de calcium, l'indométhacine, le salicylate de magnésium, l'acide méfénamique, le méthotriméprazine, le naproxène, l'oxyphenbutazone, le phénacétine, le phénylbutazone, l'hydrochlorate de propoxyphène, le napsylate de propoxyphène, le salicylate de sodium, laa sulfinpyrazone,  
10 le sulindac, le sodium de tolmetine, l'aluminium-acétylsalicylique, l'antipyrine, le carbaspirine de calcium, le salicylate de choline, le citrate d'éthoheptazine, ou la salicylamide.

De manière avantageuse, la composition contient entre 10  
15 et 500 g/l, préférentiellement entre 50 et 200 g/l et encore plus préférentiellement environ 100 g/l d'agent antipyrétique.

La solubilisation du paracétamol peut être responsable d'un goût désagréable de la composition.

Comme ce type de composition peut être destiné en  
20 particulier aux nourrissons, il peut être avantageux d'y ajouter un agent complexant de l'acétaminophène (paracétamol) qui est destiné à masquer ce goût désagréable.

Un tel agent peut être par exemple la polyvinylpyrrolidone.

25 La composition peut contenir d'autres composés, tels que des agents de solubilisation, des édulcorants, des viscosifiants, des conservateurs, des colorants, des aromatisants, ainsi qu'un système tampon pour le pH.

De manière particulièrement avantageuse, la présente  
30 composition contient environ :

- 200 mg/l de benzodiazépine
- 100 g/l d'agent antipyrétique,
- 100 g/l de benzoate de sodium.
- 150 g/l de polyvinylpyrrolidone.

Les compositions selon la présente invention se présentent sous forme de solutions aqueuses. Elles sont préférentiellement administrées par voie orale, mais tout autre mode d'administration compatible avec la physiologie du patient, tel qu'un nourrisson, peut être envisagé (par exemple par voie rectale).

La présente invention peut être préférentiellement utilisée pour traiter les convulsions chez le nourrisson, mais elle peut être utilisée dans toute application thérapeutique nécessitant l'action combinée d'une benzodiazépine et d'un agent antipyrétique, et en particulier dans le traitement de l'arthrose, à tout âge et de toute pathologie douloureuse.

Dans une telle application, les rapports pondéraux agent antipyrétique/benzodiazépine sont avantageusement d'environ 100/1. Une composition contenant du paracétamol et du flunitrazépam est particulièrement adaptée à une telle utilisation.

La présente composition peut être fabriquée par mélange de ses différents constituants selon les règles de la Pharmacie galénique, puis conditionnement dans des récipients adéquats.

Il peut être nécessaire de chauffer la solution afin d'accélérer la dissolution de certains de ces composants.

Pour la fabrication de telles compositions, l'homme du métier se référera avantageusement à l'ouvrage de Pharmacie Galénique général suivant: " Abrégé de Pharmacie Galénique" Le Hir-éditions Masson.

La présente invention est illustrée sans pour autant être limitée par les exemples qui suivent.

**EXEMPLE 1:**

**Fabrication d'une composition contenant du flunitrazépam, du paracétamol et du benzoate de sodium.**

Les références des composés utilisés sont indiquées dans le tableau I.

### 1. Préparation du mélange A.

Dans un récipient de capacité adaptée, on introduit 15 g de polyvinylpyrrolidone K17 PF dans 45 ml d'eau purifiée à 50°C, sous agitation magnétique. Après homogénéisation, 10g de paracétamol sont introduits sous agitation, puis 18 g de polyéthylèneglycol (PEG 400).

Le mélange est homogénéisé pendant 5 minutes à 50°C.

### 2. Préparation du mélange B.

Dans un second récipient de capacité adaptée, on introduit :

- 40 g de sirop de glucose hydrogéné (Lycasin 80/55)
- 45 ml d'eau purifiée
- 14,6 g de glycérol,
- 5 g de polyoxyéthylèneglycérol trihydroxy stéarate 40 (Crémophor RH 40).

L'ensemble est agité à 600 rpm environ à l'aide d'un mélangeur-malaxeur équipé d'un axe d'agitation type défloculeuse ou équivalent (Turbotest Rayneri) et chauffé à 40°C.

10g de benzoate de sodium sont alors incorporés (vitesse d'agitation 700 RPM). Puis 20 mg de flunitrazépam, 0,5 g de saccharinate de sodium, 70 mg de parahydroxybenzoate de méthyl sodé (POBMS), 30 mg de parahydroxybenzoate de propyl sodé (POBPS), 75 mg d'acide citrique et 36 mg de citrate trisodique sont ajoutés.

### 3. Obtention de la composition finale.

Le mélange A, à une température de 50°C, est versé dans le mélange B, à une température de 40°C, avec une vitesse d'agitation de 700 RPM.

Le mélange est refroidi jusqu'à 30°C en maintenant cette agitation puis 0,8 mg de jaune orangé S (colorant) et 1,8 g d'arôme artificiel de caramel-orange sont ajoutés.

L'agitation est maintenue pendant 15 min à 600 RPM et l'ensemble est laissé à refroidir avant d'être conditionné.

Le pH, la force ionique, ainsi que l'aspect et la stabilité de la composition ainsi obtenue sont indiqués dans le tableau II.

A des fins de comparaison une composition présentant une formule similaire, mais dépourvue de benzoate de sodium, a été préparée.

**EXEMPLE 2:**

**Préparation d'une composition contenant du flunitrazépam, de l'acide acétyl salicylique et du benzoate de sodium.**

Cette composition est préparée en suivant le procédé décrit dans l'exemple 1, en remplaçant le paracétamol par de l'acide acétyl-salicylique.

Les caractéristiques de cette composition sont données dans le tableau II.

**EXEMPLE 3:**

**Préparation d'une composition contenant du diazépam et du paracétamol et du benzoate de sodium.**

Cette composition est préparée en suivant le procédé décrit dans l'exemple 1, en remplaçant le flunitrazépam par du diazépam.

Les caractéristiques de cette composition sont données dans le tableau II.

**EXEMPLE 4:**

**Préparation d'une composition contenant du flunitrazépam, du paracétamol et de l'acide benzoïque**

Le procédé d'obtention de la composition est similaire à celui de l'exemple 1, à la différence que le benzoate de sodium a été remplacé par de l'acide benzoïque.

**EXEMPLE 5:**

**Préparation d'une composition contenant du flunitrazépam, de l'Ibuprofène et du benzoate de sodium.**

Le procédé de fabrication est similaire à celui de l'exemple 1, à la différence que le paracétamol a été remplacé par de l'ibuprofène.

**CONCLUSIONS:**

Il ressort des résultats du tableau II que l'introduction de benzoate de sodium, ou d'acide benzoïque, permet de stabiliser les compositions contenant des benzodiazépines et des agents antipyrétiques.

- 5        En effet, en l'absence de benzoate ou d'acide benzoïque, il se forme un trouble ou un déphasage, caractéristique d'une composition ayant évolué, c'est-à-dire de compositions instables.



TABLEAU I

	Fournisseur
Paracétamol pulvérisé	COOPER
PEG 400	COOPER
Crémophor RH 40	BASF
Glycérine codex	COOPER
Lycasin 80/55	ROQUETTE
Saccharinate de sodium	COOPER
Paraoxybenzoate de méthyl sodé (POBMS)	COOPER
Paraoxybenzoate de propyl sodé (POBPS)	COOPER
Acide sorbique	COOPER
Acide citrique	COOPER
Citrate trisodique dihydrate	COOPER
Jaune orangé S	CRINEX
Arôme caramel-orange	CRINEX
Flunitrazépan	FRANCOCHIM
Polyvinylpyrrolidone (KOLLIDON K17PF)	BASF

TABLEAU II

	EXEMPLE 1	EXEMPLE 2	EXEMPLE 3	EXEMPLE 4	EXEMPLE 5	EXEMPLE comparatif	
<u>Benzodiazépine</u> Flunitrazépam Diazépam <u>Antipyrétique</u> Paracétamol Acide acétyl salicylique Ibuprofène <u>Excipients</u> Benzoate de sodium Acide benzoïque Crémophor <sup>®</sup> RH 40 PEG 400 Glycérol Lycasin <sup>®</sup> 80/55 Saccharinate de sodium Acide sorbique POBMS POBPS Acide citrique Citrate trisodique PVP K 17 PF Colorant Arôme orange-caramel Eau purifiée qsp	0,02g - 10g - - 10g - 5g 18g 14,6g 40g 5,5g 0,135g 0,07g 0,03g 0,075g 0,36g 15g 0,0008g 1,8g 100ml	0,02g - - 10g - 10g - 5g 18g 14,6g 40g 0,5g 0,35g 0,7g 0,3g 0,75g 0,6g 5g 0,008g 1g 100ml	- 0,02g 10g - 10g - 5g 18g 14,6g 40g 0,5g 0,135g 0,07g 0,03g 0,075g 0,36g 15g 0,0008g 1,8g 100ml	0,02g - 10g - - 10g - 5g 18g 14,6g 40g 0,5g 0,135g 0,07g 0,03g 0,075g 0,36g 15g 0,0008g 1,8g 100ml	0,002g - - 10g - - 5g 18g 14,6g 40g 0,5g 0,135g 0,07g 0,03g 0,075g 0,36g 15g 0,0008g 1,8g 100ml	- - 10g - - - 5g 18g 14,6g 40g 0,5g 0,135g 0,07g 0,03g 0,075g 0,36g 15g 0,0008g 1,8g 100ml	
<u>Essais galéniques</u> Aspect Stabilité pH Force Ionique mS.cm <sup>-1</sup>	limpide stable 6,65 1,8	limpide stable 6,79 3,7	limpide stable 6,91 3,5	limpide stable 7,04 2,5	limpide stable 6,75 1,7	limpide instable 6,87 1,8	limpide stable - -

## REVENDICATIONS

-----

1. Composition contenant au moins un composé de la famille des benzodiazépines et un composé ayant une activité antipyrétique, caractérisée en ce que ladite composition est stabilisée par de l'acide benzoïque, l'un de ses sels et/ou l'un de ses dérivés.

2. Composition selon la revendication 1 caractérisée en ce qu'elle contient de 20 à 500 g/l, préférentiellement de 50 à 200 g/l et encore plus préférentiellement environ 100 g/l d'acide benzoïque, d'un de ses sels ou d'un de ses dérivés.

3. Composition selon l'une des revendications 1 et 2 caractérisée en ce que le composé à activité antipyrétique est le paracétamol, l'acide acétyl-salicylique, ou l'ibuprofène.

4. Composition selon l'une des revendications 1 à 3 caractérisée en ce que le composé de la famille des benzodiazépines est le flunitrazépam, ou le diazépam.

5. Composition selon l'une des revendications 1 à 4 caractérisée en ce qu'elle contient entre 10 et 500 g/l, préférentiellement entre 50 et 200 g/l et environ 100 g/l de composé antipyrétique.

6. Composition selon l'une des revendications 1 à 5 caractérisée en ce qu'elle contient entre 10 mg/l et 1 g/l, préférentiellement entre 50 et 500 mg/l et encore plus préférentiellement environ 200 mg/l de composé de la famille des benzodiazépines.

7. Composition selon l'une des revendications 1 à 6 caractérisée en ce qu'elle contient du benzoate de sodium.

8. Composition selon l'une des revendications 1 à 7 caractérisée en ce qu'elle contient un agent destiné à masquer le goût du paracétamol en solution.

9. Composition selon la revendication 10 caractérisée en ce que ledit agent de saveur est de la polyvinylpyrrolidone.

10. Composition selon l'une des revendications 1 à 10 caractérisée en ce qu'elle contient les composés suivants:

- environ 100 g/l de paracétamol
- environ 200 mg/l de diazépam ou de flunitrazépam
- 5        - environ 100 g/l d'acide benzoïque ou de benzoate de sodium,
- environ 150 g/l de polyvinylpyrrolidone.
- environ 180g/l de polyéthylène glycol
- environ 146 g/l de glycérol
- 10       - environ 0,7 g/l de paraoxybenzoate de méthyl sodé, et
- environ 0,30 g/l de paraoxybenzoate de propyl sodé.

INSTITUT NATIONAL

RAPPORT DE RECHERCHE  
PRELIMINAIREde la  
PROPRIETE INDUSTRIELLEétabli sur la base des dernières revendications  
déposées avant le commencement de la rechercheFA 529422  
FR 9605259

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
Y	INDIAN J PEDIATR, vol. 53, no. 3, 1986, pages 397-400, XP002024540 K. RAMAKRISHNAN ET AL.: "Long term prophylaxis of febrile seizures" * page 398 * * page 399, colonne 2, dernier alinéa * ---	1-10
Y	EPILEPSIA, vol. 20, no. 6, 1979, pages 607-612, XP002024541 S. KEINÄNEN-KIUKAANNIEMI ET AL.: "Antipyretic effect and plasma concentrations of rectal acetaminophen and diazepam in children" * le document en entier * ---	1-10
Y	EP 0 105 065 A (MATHUR KISHAN NARAIN) 11 Avril 1984 * le document en entier * ---	1-10
Y	DATABASE WPI Section Ch, Week 8846 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B05, AN 88-323757 XP002024544 & CS 907 487 D (VINAR O) , 16 Septembre 1988 * abrégé * --- -/--	1-10
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.CL.6)
		A61K
Date d'achèvement de la recherche		Examineur
4 Février 1997		Stierman, B
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES		
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons ..... & : membre de la même famille, document correspondant		

EPO FORM 1503 (3.82) (P/MC/L)

INSTITUT NATIONAL

RAPPORT DE RECHERCHE  
PRELIMINAIREde la  
PROPRIETE INDUSTRIELLEétabli sur la base des dernières revendications  
déposées avant le commencement de la rechercheFA 529422  
FR 9605259

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
Y	J CHROMATOGR, vol. 354, 1986, pages 355-366, XP002024542 W.R. SISCO ET AL.: "Simultaneous high-performance liquid chromatographic stability-indicating analysis of acetaminophen, codeine phosphate, and sodium benzoate in elixirs" * abrégé *	1-10
Y	--- CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 95, no. 14, 5 Octobre 1981 Columbus, Ohio, US; abstract no. 121093c, page 366; colonne 1; XP002024543 * abrégé * & YAO HSUEH T'UNG PAO, vol. 15, no. 11, 1980, page 9-11 SHA HUAI ET AL.: "Studies in the stability of diazepam injection"	1-10
Y	--- DATABASE WPI Section Ch, Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B02, AN 73-56447U XP002024545 & JP 48 030 373 B (YAMANOUCI PHARMACEUTICAL) * abrégé *	1-10
Y	--- EP 0 441 307 A (SHOWA PHARM CHEM IND) 14 Août 1991 * le document en entier *	8-10
Date d'achèvement de la recherche		Examineur
4 Février 1997		Stierman, B
<p><b>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</b></p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'un moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons &amp; : membre de la même famille, document correspondant</p>		

1

EPO FORM 1503 01.82 (P06C11)